

KOSTBEHANDLING AV HYPERLIPIDEMI HOS TRANSPLANTERTE

ET LITTERATURSTUDIE

AV

ANITA WEIBERG-AURDAL

SUMMARY

Hyperlipidemia often occurs after transplantation and may contribute to increased cardiovascular morbidity. The cause is multifactorial, including weight, age, pretransplant lipids, medication and renal function. Several approaches to the post-transplantation lipid lowering therapy have been advocated. The primary strategy is the dietary modification with weight management. Low-dose HMG-CoA reductase inhibitors (statins) have been used successfully. Current nutrition recommendations are to limit dietary cholesterol intake to 300 mg/day, not more than 30 % of total calories from fat, and saturated fat intake limited to 10% of total calories. The effect of dietary intervention on post-transplant hyperlipidemia has been evaluated by several centers, and the results are not always consistent. Problems with the patients' compliance with the prescribed diet, combined with the fact that several of the studies are small, contributes to the difficulties in analysing the data received in the studies. It seems like weight reduction is of essential importance to successfully lowering the lipids in post-transplant patients with hyperlipidemia, and the immunosuppressive treatment is likely to be the main reason to developing post-transplant hyperlipidemia. In some studies the effectiveness in treating the patients with diets containing fish oil, soy protein or high amounts of monounsaturated fatty acids have been advocated, and the results are very optimistic. More studies have to be done, and greater efforts have to be put on the weight reduction part of the treatment of post-transplant patients with hyperlipidemia.

INNLEDNING

Det har de siste årene vært betydelige fremskritt innen organdonasjon, og disse har ført til en klar økning i overlevelsesrater og til en reduksjon i postoperativ sykdom hos transplanterte. Disse fremskrittene har imidlertid blitt fulgt av andre komplikasjoner ved transplantasjon, blant annet hyperlipidemi, hypertensjon og en akselerert form for aterosklerose (1). Som en konsekvens av en reduksjon i immunologiske hendelser og infeksjose komplikasjoner, har kardiovaskulære sykdommer blitt den viktigste årsaken til sykdom og død hos transplanterte. Selv om etiologien bak aterogenesen er multifaktoriell, bidrar hyperlipidemi, som ofte er til stede hos transplanterte, signifikant til dens utvikling (2). Mange faktorer har blitt rapportert å bidra til hyperlipidemi etter transplantasjon, inkludert immunosuppressive medikamenter, redusert nyrefunksjon, diabetes og presentasjon og grad av proteinuri. Andre involverte faktorer er alder, kosthold, lipidstatus før transplantasjon, vektøkning, glukoseintoleranse, bruk av diuretika og antall avstøtningsepisoder (3).

Data viser at 31,1 % av nyretransplanterte pasienter dør av hjerte- og cerebrovaskulære sykdommer, og insidensen av kardiovaskulær sykdom hos nyretransplanterte er økt selv hos de som ikke hadde påvist hjertesykdom ved tidspunktet for transplantasjon. Hypertriglyseridemi så vel som hyperkolesterolemi finnes ofte hos nyretransplanterte. De viktigste risikofaktorene for disse abnormalitetene i denne pasientgruppen inkluderer immunosuppressiv terapi, proteinuri og overvekt. Hypertriglyseridemi har både blitt relatert til iskemisk hjertesykdom hos nyretransplanterte, og til kronisk avstøtning av transplantatet. Kronisk avstøtning er den viktigste årsaken til transplantatproblemer et år etter transplantasjon, og de obstruktive forandringene observert i arterier og arterioler representerer en tilstand kalt graft aterosklerose. De karakteristiske endringene i lipoprotein metabolismen er forhøyet LDL kolesterol og VLDL kolesterol, mens HDL kolesterol vanligvis ikke er redusert.

Medikamenter ser ut til å spille en vesentlig rolle i utviklingen av hyperlipidemi hos transplanterte. Tilgjengelige data tyder på at kortikosteroider og cyclosporin-A, individuelt og kanskje synergistisk, promoterer utviklingen av hyperlipidemi. Plasma insulin-nivåer har blitt funnet å være forhøyet hos transplanterte pasienter med hyperlipidemi og det har blitt postulert at kortikosteroid induisert insulinresistens er den viktigste faktoren i patogenesen når det gjelder hyperlipidemi hos transplanterte. Steroider kan muligens også øke den hepatiske syntesen av VLDL ved å øke aktiviteten til de hastighetsbegrensende enzymene involvert i lipogenesen. Undersøkelser tyder på at lipidprofilene til pasienter som får cyclosporin og steroider oftere er dominert av hyperkolesterolemi enn pasienter som får azathioprine og steroider. Selv om mekanismene medvirkende i den cyclosporin-induserte hyperlipidemien gjenstår å bli klargjort, tyder studier av pasienter som får cyclosporin monoterapi på at cyclosporin er assosiert med økte LDL kolesterol nivåer. I tillegg har det blitt framlagt en hypotese om at cyclosporin kan binde seg til LDL-reseptoren på en måte som kan endre feed-back mekanismen som kontrollerer kolesterol syntesen. Cyclosporin kan også påvirke lipid nivåer ved å skape glukoseintoleranse. Dyre- og menneskestudier tyder på at cyclosporin, på samme måte som steroider, kan indusere perifer insulinresistens og hyperinsulinemi. Redusert aktivitet av lipolytiske enzymer kan også bidra til forstyrret lipoprotein metabolisme hos cyclosporin-A behandlede pasienter, spesielt når problemer med

nyretransplantatet er til stede. Lipoprotein (a) (Lp(a)) nivået er også ofte forhøyet, men det er ikke klart hvordan nyrene er involvert i reguleringen av Lp(a) metabolismen.

Det er nå velkjent at en senkning av kolesterolnivået signifikant kan redusere mortaliteten og store koronare hendelser hos et stort antall av den generelle befolkningen, og i studier av ikke transplanterte befolkningsgrupper har kostendringer vist seg å være effektivt med hensyn til å forbedre eller normalisere et forhøyet lipidnivå. Ekstrapolerer man dette til transplanterte pasienter, kan man anta at også denne pasientgruppen vil ha fordeler av å behandle sin hyperlipidemi. Flere tilnærminger til lipidsenkende terapi hos transplanterte har blitt undersøkt. Når det gjelder medikamentell behandling har lavdose HMG-CoA reductase hemmere (statiner), som lovastatin, simvastatin, pravastatin og fluvastatin, blitt brukt med suksess. Den primære strategien er imidlertid diettmodifikasjon med vektkontroll (4). Til tross for dette er det usikkert hvorvidt kostbehandling har den samme gunstige effekten på hyperlipidemi hos transplanterte som hos ikke transplanterte pasienter. Det har derfor blitt gjennomført en rekke studier for å kartlegge effekten av kostholdsterapi når det gjelder hyperlipidemi hos denne pasientgruppen.

METODE

Etter søk i Medline og Pubmed med søkeordene TRANSPLANT, HYPERLIPIDEMIA, NUTRITION og DIET fant jeg 13 aktuelle artikler angående emnet, hvorav 1 studie av hjertetransplanterte og 9 studier av nyretransplanterte pasienter. Oppgaven omhandler derfor i hovedsak nyretransplanterte pasienter.

RESULTATER

Hines et al:

Linda Hines og medarbeidere har undersøkt hvorvidt kostholdsveiledning med råd om lavt inntak av fett og kolesterol har betydning når det gjelder bedring av kostholdet og hyperlipidemi hos nyretransplanterte pasienter. 43 nyretransplanterte pasienter, 28 menn og 15 kvinner, deltok i studien i en 3-års periode fra september 1994 til september 1997. Totalt var 51 pasienter i utgangspunktet med i studien, men 8 ble ekskludert pga at de begynte med lipidsenkende medisiner i løpet av studieperioden. 5 av pasientene hadde diabetes. Det ble benyttet en prospektiv undersøkelsesmetode der pasientene fylte ut et spørreskjema angående kosthold og et kostholds registreringsskjema for 3 dager. Den registrerte kosten ble analysert med hensyn til totale kalorier, protein, fett, karbohydrater, mettede fettsyrer og kolesterol. Prosentvis andel av totale kalorier fra fett og mettede fettsyrer ble også beregnet. I den første konsultasjonen ble det satt opp mål for kostholdet og instruksjoner ble utlevert og gjennomgått (Toronto General Hospital (TGH) Healthy Heart Nutrition Guidelines-Step 1 Diet, TGH Lipid Clinic ShoppersGuide, og måltidsplan og menyer ved behov). Dietten bestod av <30% fett av totale kalorier, <10% fra mettet fett og <300 mg kolesterol per dag. Et nytt 3-dagers kostholds registreringsskjema ble

utlevert og skulle leveres ferdig utfylt før neste konsultasjon 2-8 måneder senere. De 13 (30 %) pasientene som fullførte og returnerte kostholds registreringsskjemaet utgjorde gruppe 1, mens de resterende 30 (70 %), som ikke gjorde dette var i gruppe 2. Ved neste konsultasjon ble den registrerte kosten til gruppe 1 analysert, og den oppgitte endringen i valg av matvarer ble registrert for gruppe 2. Nye mål ble satt, og videre instruksjoner ble gitt etter behov. All kostholdsintervensjon ble gitt av samme dietetiker. Følgende data ble registrert: alder, kjønn, tidspunkt for transplantasjon, høyde, vekt ved transplantasjonstidspunktet, før og under studien, prednisone dose, og følgende laboratorieprøver før og etter studien: total kolesterol, triglyserider, HDL kolesterol, LDL kolesterol, serum creatinin og cyclosporin nivåer, og BMI ble beregnet. Statistiske analyser ble gjort ved bruk av Statistix for Windows. En $P < .05$ ble ansett som signifikant. Gjennomsnittlig tid siden transplantasjon var 6,5 år, og gjennomsnittlig varighet av studien var 4,5 måneder.

Resultater: Gjennomsnittsvekten til pasientene økte signifikant fra transplantasjonstidspunktet til studien startet med 6,5 kg ($P < .0001$) og ble signifikant redusert med 1,4 kg ($P < .0001$) i løpet av studien, BMI ble redusert i løpet av studien. Inntaket av totale kalorier, fett, og andelen av totale kalorier fra fett ble signifikant redusert ($P < .035$, $P < .027$, $P < .037$) i gruppe 1. Resultatene viser en signifikant reduksjon i fettinntak på 9.8 g, og en reduksjon av andel fett av totale kalorier på 7.6 %. Andelen fett av totale kalorier ble redusert til 30 % hos pasientene som gjennomførte begge kostholdsregistreringene. Det var ingen signifikant endring i inntaket av proteiner, karbohydrater, mettede fettsyrer, andel av totale kalorier fra mettede fettsyrer og kolesterol. 70 % av pasientene i gruppe 2 beskrev et kosthold som indikerte en endring av matvanene i retning av mindre inntak av fettinnholdende matvarer. Total kolesterol ble signifikant redusert med 0.54 mmol/L (-8.2, $P < .000$), og 20 % nådde målverdien på < 5.2 mmol/L. LDL kolesterol ble signifikant redusert med 0.53 mmol/L (-13.2 %, $P < .000$), og 35 % av disse nådde målverdien på < 3.4 mmol/L. Triglyserid og HDL ble redusert, men ikke signifikant. Studien konkluderer med at lipidprofilen hos nyretransplanterte pasienter kan bli signifikant forbedret, og at vekten kan bli signifikant redusert ved å forandre kostholdet. I tillegg viser den at nyretransplanterte pasienter kan forandre kostholdet sitt etter kostveiledning. Noen pasienter vil fortsatt ha behov for lipidsenkende medisiner for å nå ønsket lipidnivå. I følge studien representerer antall pasienter en begrensning i studien. Bare 13 av de totalt 43 pasientene fullførte den andre kostregistreringen. Andre begrensninger rapporteres å være at blodprøvene ikke alltid var fastende og at alle blodprøvene ikke ble analysert ved det samme laboratoriet. Ved analysing av det registrerte kostholdet, oppstod det også problemer på grunn av unøyaktig registrering. Man hadde heller ikke noen kontrollgruppe til å sammenligne med (5).

Zaffari et al:

D. Zaffari og medarbeidere plukket ut 151 nyretransplanterte pasienter for en prospektiv klinisk studie, der de brukte pre- og posttest grupper. Pasientene hadde blitt transplantert i perioden juli 2000 til februar 2001. Inklusjonskriterier var hyperkolesterolemi (totalkolesterol > 5.2 mmol/L), alder over 18 år, og minimum 6 måneder siden transplantasjon. Pasienter som var på diett og/eller fikk medikamentell behandling for å gå ned i vekt og/eller for å redusere lipidnivåer, ble ekskludert fra studien. 108 pasienter fullførte studien. Pasientene ble sendt til dietetiker der det ble målt vekt, beregnet idealvekt og BMI, og kostholdet ble kartlagt. Totalkolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, triglyserider, urea, creatinin, proteinuria og glycem

ble målt, og creatinin clearance ble beregnet før og etter dietten. Pasientene gikk i 8 uker på en diett med et gjennomsnittlig energiinntak på 2074 kcal (SD +/- 360), 25% energiinntak fra fett, mindre enn 10 % fra mettet fett, og mindre enn 500 mg kolesterol per dag. Graden av oppfølging av dietten ble målt ved et 24-timers kostregistreringsskjema etter å ha fulgt dietten i 8 uker. De 54 pasientene (50 %) som i følge kostregistreringen fulgte dietten med minimum 90 %, ble vurdert i studien. Dietten ble ansett som effektiv hos de pasientene som fikk en reduksjon av kolesterolnivået til mindre enn 5.2 mmol/L etter 8 uker med behandling. 108 pasienter, 50 kvinner og 58 menn med en gjennomsnittsalder på 40 år (SD +/- 11), og en gjennomsnittlig tid siden transplantasjon på 4.5 år (SD +/- 3), fullførte studien. 62 pasienter mottok transplantat fra en levende donor, 46 fra en avdød. Immunosuppressiv behandling var cyclosporine hos 87 pasienter, azathioprine hos 106 pasienter, og prednisone hos 108 pasienter.

Resultater: Pasientene oppnådde en signifikant reduksjon av total serumkolesterol fra 6.8 mmol/L pretest til 6.5 mmol/L posttest (P= .010), LDL-kolesterol fra 4.5 mmol/L pretest til 4.3 mmol/L posttest (P= .036), vektreduksjon fra 68.98 kg pretest til 67.78 kg posttest (P=.01) og reduksjon i BMI fra 25.86 kg/m² pretest til 25.41 kg/m² posttest (P= .01). Kolesterolvariasjonene var på 3.63 % ved sammenligning med prediett-nivåer. Bare 22 (20.4 %) pasienter oppnådde kolesterolnivåer under 5.2 mmol/L. Studien viser at tidlig og riktig kostveiledning medfører signifikant redusert vekt, BMI og kolesterol-nivåer hos transplanterte pasienter, men at diett ikke er effektiv nok alene å redusere risikoen for hyperkolesterolemi hos et flertall av disse pasientene. Bare 22 pasienter nådde totalkolesterol nivåer under 5.2 mmol/L, og bare halvparten (54) av pasientene fulgte den foreskrevne dietten tilfredsstillende (6).

Bastiani et al:

B .Bastani og medarbeidere har blant annet sett på respons på endringer i kosthold hos 138 nyretransplanterte pasienter med hyperkolesterolemi (> 6.2 mmol/L). Pasientene ble transplantert i tiden mellom januar 1988 og juni 1992, og alle ble behandlet med cyclosporin. I tillegg undersøkte de effektiviteten av kostbehandling kombinert med gemfibrozil. Lipidprøver ble tatt etter minimum 12 timers faste før, under og etter 6 måneder på den foreskrevne dietten bestående av en kost med et fettinnhold på 25-30 % av totalt kaloriinntak, og < 300 mg kolesterol per dag. De som hadde en vekt > 20% over deres ideelle kroppsvekt, ble satt på en lavkaloridiett. Pasientene ble satt på dietten gjennomsnittlig 0.59 +/- 0.06 år etter gjennomgått transplantasjon. 72-timers kostregistreringsskjema eller opplysninger om matinntak siste 24 timer ble benyttet for å kontrollere om pasientene fulgte dietten, og hos 123 pasienter var man i stand til å vurdere compliance. Hvordan de fulgte dietten ble gradert i forhold til kolesterolinntaket der grad 1: < 300 mg (36 pasienter), grad 2: 300-500 mg (51 pasienter) og grad 3: > 500 mg kolesterol per dag (36 pasienter).

Resultater: Man fant ingen signifikant reduksjon i kolesterolnivå etter 6 måneder på dietten, men hos grad 1- og 2- pasientene viste resultatene stabilisering av kolesterolnivåene, mens grad 3- pasientene hadde en progressiv økning av kolesterolnivået. Når det gjaldt vektutviklingen, var denne stabil hos grad 1 pasientene, og økt hos grad 2 og 3 pasientene. Heller ikke etter 1 års behandling med gemfibrozil fant man signifikant endring av kolesterolnivået. Det hadde imidlertid en liten effekt på triglyseridkonsentrasjonen. Studien konkluderer med at et kosthold med redusert innhold av fett og kolesterol ikke viste noen signifikant effekt på

hyperlipidemi hos nyretransplanterte pasienter, hverken alene eller i kombinasjon med gemfibrozil, og at det var dårlig etterlevelse av dietten, da bare 29 % av pasientene reduserte sitt daglige inntak av kolesterol til <300 mg per dag (2).

Lal et al:

S .M. Lal og medarbeidere har undersøkt effektiviteten av "the American Heart Association (AHA)" step 1 og step 2 diett hos 16 nyretransplanterte pasienter, 10 menn og 6 kvinner, med hyperkolesterolemi. Gjennomsnittsalderen var 42.3 +/- 1.9 år (27-57 år). Pasientene hadde total-kolesterol nivå > 6.2 mmol/L, og ingen hadde diabetes. Gjennomsnittlig tid fra transplantasjonstidspunkt til start på AHA step 1 dietten var på 9.2 +/- 3.4 måneder, og pasientene fulgte dietten gjennomsnittlig i en periode på 12.2 +/- 2.7 uker. I løpet av den første uka etter inngrepet fikk alle pasientene via dietetiker instruksjoner om å følge AHA step 1 dietten, bestående av < 30 % av kalorier fra fett, < 10 % av kalorier fra mettet fett, og < 300 mg kolesterol per dag i løpet av den første uka etter inngrepet. 3 måneder etter transplantasjonen ble pasientene satt på behandling med prednisone, og oppmuntra til å fortsette å følge AHA step 1 dietten. Kostintervju ble benyttet for å måle etterlevelsen av dietten. Vekt, totalkolesterol, triglycider, glukose, creatinin og urea ble målt før og etter dietten.

Resultater: Man fant ingen signifikant endring i kroppsvekt (83+/-6 kg vs 85 +/-6 kg), totalkolesterol (7.7+/-0.18 vs 7.6+/-0.23 mmol/L) eller triglycider (3.0+/-0.2 vs 3.0+/-0.3 mmol/L). 12 av pasientene nådde ikke NCEP's (the National Cholesterol Expert Panel) retningslinjer. Det vil si at kolesterolnivået forble > 6.2 mmol/L hos pasienter med eller uten en risikofaktor for hjerte-/ karsykdom, eller forble > 5.2 mmol/L hos pasienter med to eller flere tilsvarende risikofaktorer. 2 pasienter fra denne gruppen og 4 andre pasienter ble valgt til å følge AHA step 2 dietten, bestående av < 30 % av kaloriene fra fett, < 7 % av kaloriene fra mettet fett, og < 200 mg kolesterol per dag. 3 kvinner og 3 menn fulgte AHA step 2 dietten, og gjennomsnittsalderen deres var 42.5 +/- 2.8 år (29-52). Gjennomsnittlig tid fra transplantasjonstidspunkt til start på AHA step 2 dietten var på 12.5 +/- 4.8 måneder. Disse 6 pasientene fulgte AHA step 2 dietten gjennomsnittlig i en periode på 11.3 +/- 3.3 uker. Alle de 6 pasientene fikk trippel immunosuppressiv terapi. Hos de 6 pasientene som også fulgte AHA step 2 dietten, fant man ingen signifikant endring i totalkolesterol nivået, hverken etter AHA 1 eller 2 dietten, med følgende gjennomsnittlige verdier: AHA step 1 dietten: 7.5+/-0.18 vs 7.3+/-0.21 mmol/L, AHA step 2 dietten: 7.5+/-0.18 vs 7.6+/-0.41 mmol/L. Man fant heller ikke noen signifikant endring i triglyserid-nivå, creatinin-nivå eller vekt etter noen av diettene sammenlignet med utgangspunktet. Denne studien konkluderer med at hverken AHA step 1 eller step 2 diettene er effektive når det gjelder å redusere unormale lipidnivåer hos nyretransplanterte pasienter. Få pasienter i studien begrenser validiteten, spesielt når det gjelder studien med Step 2 dietten. (7).

Shen et al:

Steve Y. Shen og medarbeidere utførte en studie for å undersøke effektiviteten av kostbehandling i 3 måneder hos 12 nyretransplanterte pasienter med hyperkolesterolemi. Pasientene var transplantert mer enn 4 måneder før studien, og hadde stabil nyrefunksjon og ingen andre tilstander som kunne påvirke lipidmetabolismen. Pasientene gjennomgikk innledningsvis en undersøkelse som

blant annet inkluderte lipidanalyse av prøver tatt etter 12 timers faste, og normale lipidnivåer ble bestemt ut fra hver pasients alder og kjønn. Kostholdet til pasientene ble kartlagt hos dietetiker. Pasienter som veide mer enn beregnet idealvekt ble satt på en diett inneholdende 500 kcal mindre enn vedlikeholdsbehovet, for å oppnå en vektreduksjon. Dietten bestod av < 500 mg kolesterol per dag, < 35 % av totale kalorier fra fett, mindre enn 50% fra karbohydrater, en flerumettet-til-mettet ratio (P:S-ratio) på mer enn 1.0, og begrenset alkoholinntak (mindre enn 2 blandede drinker per uke). Noen pasienter med hypertensjon fikk også saltrestriksjoner. Hver pasient ble gitt en individuell måltidplan basert på kalorier og spisevaner, som bestod av 3 måltider og ett eller to mellommåltider. Pasientene kom til 3 kontroller med en måneds intervall der vekt, blodtrykk, lipidmåling, siste døgns matinntak, og samtale med dietetiker var inkludert. Kalorier, karbohydrater, prosentvis fettinntak, P:S-ratio, og kolesterol ble beregnet ut fra det oppgitte matinntaket. De pasientene som ved minst 2 av de 3 kontrollene hadde fulgt den foreskrevne dietten, ble ansett som compliant. Etter 3 måneder på diett ble det foretatt nye lipidprøver. Alle pasientene var under behandling med prednisone og azathioprine, og de med hypertensjon fikk i tillegg diuretika og antihypertensiva. Vekt og lipidanalyser fra før og etter dietten ble sammenlignet, og dataene ble testet for signifikans med Student's t-test. P-verdier på 0.05 eller mindre ble regnet som signifikant. Av de 12 pasientene hadde 9 både forhøyet kolesterol og triglyserider (gruppe 1), og 3 hadde forhøyet kolesterol men normale triglyserider (gruppe 2).

Resultater: Etter 3 måneder på foreskrevne dietten hadde kolesterol og triglyserider falt til normale verdier hos 8 av pasientene i gruppe 1, hos den resterende pasienten i gruppen økte kolesterolet ytterligere mens triglyserider holdt seg på samme nivå som før dietten. I gruppe 2 fant man redusert kolesterolnivå hos alle de 3 pasientene, men det var fortsatt over normalnivå, mens triglyseridnivået holdt seg normalt hos 2 av pasientene og ble forhøyet hos den tredje. HDL-kolesterol som før dietten var normal hos bare 2 av de 12 pasientene, var etter dietten innenfor normalområdet hos 11 av pasientene, og hos den resterende fant man at HDL-kolesterolet bare var 0.05 mmol/L under normalverdien mens total-kolesterol nivået var normalt og triglyseridene var lett forhøyet. Av de 12 pasientene gikk 11 ned i vekt, mens den 12. pasienten gikk opp 5.3 kg i vekt. Den gjennomsnittlige vektreduksjonen var på -1.26 ± 2.35 kg ($P < 0.1$). Bedringen i lipidprofilen var signifikant etter 3 måneder på diett. Både kolesterol og triglyserid nivåer nådde normale verdier etter kostbehandlingen. Forfatterne mener at denne studien tyder på at kostbehandling er effektivt når det gjelder å behandle hyperlipidemi og overvekt hos nyretransplanterte pasienter (8).

Tonstad et al:

S. Tonstad og medarbeidere undersøkte effekten av the American Heart Association Step 1 dietten på serum lipider og lipoproteiner hos 26 nyretransplanterte pasienter (14 kvinner og 12 menn) med hyperlipidemi. Gjennomsnittsalderen var 46.5 år (20-63). Studien gikk over 14 uker og inklusjonskriteriene var blant annet minst 1 år siden transplantasjonen, total-kolesterol nivå > 7.0 mmol/l, ingen akutte avstøtningsepisoder de siste 6 månedene, og stabile doser immunosuppressiv medisiner de siste 6 månedene. Pasienter som var under lipidsenkende medisiner ble ekskludert, og det samme gjaldt de med sekundær hyperlipidemi på grunn av sykdom i skjoldbruskkjertelen eller leveren. Det ble foretatt screening med fullstendig medisinsk historie og fysisk undersøkelse, og pasientene fikk instruks

om å gjennomføre en 4 dagers veid kostholdsregistrering, inkludert 3 ukedager og en lørdag eller søndag. Et standard spørreskjema angående alkohol, røyking og fysisk aktivitet ble fylt ut. Ved konsultasjon hos ernæringsfysiolog 2.2 uker senere, ble pasientene bedt om å følge en lipid-senkende diett, som fulgte retningslinjene til the American Heart Association step 1 dietten. Dietten bestod av <30% av totale kalorier fra fett, <10% av totale kalorier fra mettet fett, og < 300 mg kolesterol per dag. 6 uker senere ble ytterligere individuelle instruksjoner angående kostholdet gitt, basert på resultatet av den innledende kostholdsregistreringen. De endelige blodprøvene ble tatt 6 uker senere og en ny 4 dagers veid kostholdsregistrering ble gjennomført. Den registrerte kosten ble behandlet med dataprogrammet FIBER. Blodprøver ble tatt ved hver konsultasjon etter 12 timers faste. Det mediane rapporterte alkoholinntaket var på under 1 standard drink per uke. Den mediane tiden mellom transplantasjon og start av studien var 92 måneder (16-278). Alle pasientene fikk 5-10 mg prednisolone per dag. 19 fikk cyclosporine (median dose 200 mg), hvorav 16 fikk azathioprine i tillegg. 7 pasienter fikk bare prednisolone og azathioprine. Median dose azathioprine var 75 mg. Mann-Whitney test ble benyttet for sammenligning av variabler mellom gruppene, Fisher's test ble benyttet for å analysere endringer i lipid og lipoprotein nivåer, og beregninger ble utført ved hjelp av Statview.

Resultater: Gjennomsnittsvekten forble stabil på 72.6 kg gjennom studien. Ingen signifikante endringer i total-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol eller apolipoprotein A-1 eller B ble funnet. Triglyserid nivået var signifikant redusert ved uke 12, og det viste seg at fallet i triglyserider var mye større hos pasienter med BMI <26 kg/m² enn hos pasienter med BMI >26 kg/m². Denne studien konkluderer med at AHA step 1 dietten ikke er effektiv når det gjelder å normalisere lipidnivåene hos nyretransplanterte med hyperlipidemi (9).

Moore et al:

Robert Alexander Moore og medarbeidere foretok en studie der de undersøkte om kostholdsendringer i følge the American Heart Association step 1 dietten er effektiv for å normalisere lipidstatusen hos nyretransplanterte med hyperlipidemi. 17 pasienter, derav 7 kvinner og 10 menn, med total-kolesterol på minimum 5.2 mmol/L var med i studien. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 43.9 år (25-66) og tid siden transplantasjon var gjennomsnittlig 39.3 måneder (8-149). Gjennomsnittlig prednisone dose i løpet av studien var 10.7 mg (6.25-15.0), og i løpet av studien tok 8 pasienter diuretika, 4 tok betablokkere, og 4 tok lavdose cyclosporine. Før instruksjoner angående dietten ble gitt, ble lipidprøver tatt etter 12 timers faste, og disse prøvene ble tatt på ny etter 8 uker på diett. Pasientene ble instruert i dietten bestående av inntil 30 % av totale kalorier fra fett, 50-60 % fra karbohydrater, 10-20 % fra proteiner, og <300 mg, og helst <250 mg kolesterol per dag. Pasientene fulgte dietten i 8 uker. Før dietten veide 13 av de 17 pasientene mer enn deres idealvekt, og disse pasientene ble oppmuntret til å gå ned i vekt. Saltrestriksjon ble foreslått for pasienter med hypertensjon. For å undersøke om pasientene fulgte den foreskrevne dietten, fylte de ut etter en måned et 3 dagers spørreskjema angående hva de hadde spist. Pasientene fikk tilsendt matoppskrifter og opplysninger om kosthold, og ble oppringt av dietetiker flere ganger for å bli oppmuntret til å følge dietten. Total-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og vekt før og etter dietten ble sammenlignet ved bruk av Student's paired t-test. 13 pasienter leverte kostholds spørreskjemaene sine, og av disse rapporterte 9 et kolesterolinntak på under 250 mg per dag. 2 andre pasienter rapporterte en halvering av kolesterolinntaket, men de

hadde fortsatt et inntak på over 250 mg per dag. 7 av 13 pasienter rapporterte et fettinntak på over 30 % av totale kalorier.

Resultater: 11 av 17 pasienter hadde en vektreduksjon, og 3 pasienter hadde en vektøkning i løpet av studien. Gjennomsnittlig total-kolesterol nivå falt signifikant fra 6.8 mmol/L til 6.2 mmol/L ($P < .03$). Man fant reduksjon i gjennomsnittlig HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, og triglyserider, men reduksjonen var ikke signifikant. 6 av de 17 pasientene hadde minst 10 % reduksjon av LDL-kolesterolet etter dietten. Denne studien konkluderer med at dietten ikke er effektiv når det gjelder å redusere hyperlipidemi hos transplanterte pasienter, og at den signifikante reduksjonen i totalkolesterol mest sannsynlig skyldes summen av effekten av de ikke-signifikante reduksjonene i triglyserider, HDL kolesterol og LDL kolesterol (10).

Salen et al:

Patricia Salen og medarbeidere har gjort en studie der 41 hjertetransplanterte menn med hyperkolesterolemi (total-kolesterol > 6.5 mmol/l) gjennomgikk en 18 måneders middelhavskost-diett. Pasientenes alder var gjennomsnittlig 50 ± 9 år (36-64), og alle ble behandlet med standard trippel immunosuppressiv medikasjon. Hver pasient ble fulgt opp hver 2. måned med konsultasjon og en 24-timers kostholds rapport. Pasientene hadde i følge rapportert kosthold i utgangspunktet et fettinntak på ca 30 % av totale kalorier, og 10 % fra mettet fett og 6 % fra flerumettet fett. De ble bedt om å endre dietten sin på følgende måte: smør og fløte skulle fjernes helt, og erstattes med olivenolje eller rapsolje. Solsikkeolje, maisolje og andre oljer med høyt innhold av flerumettet fett skulle også fjernes. Det ble anbefalt å bruke skummet melk, fjerne mesteparten av det synlige fett i kjøtt, erstatte kjøtt med fisk, og spise mer frukt, grønnsaker og kornprodukter. Pasientene ble også rådet til å drikke moderate mengder vin til måltidene. Blodprøver inkludert blant annet total-kolesterol, triglyserider, HDL-kolesterol og LDL-kolesterol ble tatt før og etter dietten, og dataene ble sammenlignet ved bruk av Student's t-test.

Resultater: Resultatene viste en signifikant reduksjon i total-kolesterol og LDL-kolesterol, mens HDL-kolesterol ikke ble signifikant endret. Det ble også observert signifikante reduksjoner i totale kalorier og mettet fett, som var redusert til 8 % av totale kalorier ($P=0.001$). Inntaket av enumettet fett økte signifikant. Det ble ikke observert noen signifikant reduksjon i triglyserider. Det forekom ikke noe signifikant vekttap.

Studien konkluderer med at et høyere inntak av enumettet fett kan ha gunstige effekter på lipidnivået til nyretransplanterte pasienter med hyperlipidemi (11).

Cupisiti et al:

Adamasco Cupisiti og medarbeidere har foretatt en studie der de undersøkte effekten av en soyaproteindiett hos 13 nyretransplanterte pasienter (7 menn og 6 kvinner), med moderat hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol > 140 mg/dl). Alle pasientene hadde stabil nyrefunksjon, og ingen fikk lipidsenkende medisiner i løpet av studien. Overvekt eller creatinin over 2.0 mg/dl ble regnet som eksklusjonskriterier. Immunosuppressiv behandling bestod av prednisone pluss cyclosporine, pluss mycophenolate mofetil eller azathioprine hos 7 pasienter, prednisone pluss cyclosporine hos 5 pasienter, og bare cyclosporine hos 1 pasient. Den immunosuppressive behandlingen forble uforandret gjennom studien. Innledningsvis ble en individuell gjennomgang av kostholdsvaner gjort hos den samme dietetikeren.

3 dagers matinntak ble registrert ved intervju, og det daglige inntaket av næringsstoff ble beregnet ut fra et gjennomsnitt av disse dataene. Pasientene fikk så kostholdsråd, og ble bedt om å erstatte 25 g animalsk protein med soya protein i en periode på 5 uker. Dette ble gjort ved at pasientene spiste soyainneholdende mat kjøpt i matbutikk etter eget ønske. De ble bedt om å registrere sitt daglige inntak av soya gjennom hele studieperioden. Før og etter dietten ble det tatt blodprøver etter 12 timers faste, inkludert blant annet totalkolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, triglyserider, apolipoprotein A-1 og B. Urea ble benyttet til å beregne proteininntaket. Student`s t-test ble benyttet for statistisk analyse, og $P < 0.05$ ble regnet som signifikant.

Resultater: Etter soyadietten ble total-kolesterol og LDL-kolesterol signifikant redusert, og spesielt reduksjonen i LDL-kolesterol var tilstede hos nesten alle pasientene, med en median reduksjon på 12.6 %. Man fant ingen signifikant reduksjon i HDL-kolesterol eller triglyserider, og heller ikke i apolipoprotein A-1 og B. Inntaket av proteiner ble ikke endret, og pasientene spiste i gjennomsnitt 26 ± 8 g soyaprotein per dag, noe som tilsvarte 38 % \pm 15% av det totale proteininntaket. Soyaproduktene pasientene spiste, bestod hovedsaklig av soyamelk og soyayoghurt. Denne studien konkluderer med at soyaproteiner gitt som en del av det daglige proteininntaket kan ha positive effekter på LDL kolesterol nivået til nyretransplanterte pasienter med moderat hyperkolesterolemi (12).

Grekas et al:

D. Grekas og medarbeidere har gjort en studie der de har sett på effekten av en kombinert behandling med lavdose pravastatin og fiskeolje hos nyretransplanterte pasienter med dyslipidemi (total-kolesterol > 5.2 mmol/L). 24 pasienter, derav 15 menn og 9 kvinner i alderen 30-60 år, med stabil nyrefunksjon, var med i studien som varte i 6 måneder. Alle pasientene hadde transplantat fra levende donorer, og fikk trippel immunosuppressiv behandling med metylprednisolone, azathioprine og cyclosporin-A. Etter 12 timers faste ble følgende prøver tatt etter hver studieperiode: total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider, lipoprotein a (Apo(a)), apolipoprotein A1 og B (Apo A og Apo B). Student`s t-test ble benyttet for statistiske analyser, og $P < 0.05$ ble betraktet som signifikant. Alle pasientene fikk en standarddiett bestående av 1 g protein per kg kroppsvekt, fettinntak på < 30 % av totale kalorier og minst en 1:1 ratio av mettet til flerumettet eller enumettet fett. Resultater: Etter 4 uker på denne dietten var total-kolesterol fortsatt forhøyet hos alle pasientene.

De påfølgende 8 ukene ble pasientene gitt 20 mg pravastatin i tillegg til at de skulle fortsette å følge den foreskrevne dietten. Man fant da en signifikant reduksjon i total-kolesterol og LDL-kolesterol ($p < 0.02$). Det var ingen signifikant endring i triglyserider, HDL-kolesterol, Lp(a), Apo A1 og Apo B.

Deretter fulgte 4 uker der pasientene bare fulgte dietten og pravastatin ble seponert. En dose på 20 mg pravastatin og 1 g fiskeolje (prolipid) ble så lagt til dietten de påfølgende 8 ukene. Man fant da en signifikant reduksjon i total-kolesterol ($p < 0.02$), triglyserider ($p < 0.03$), LDL-kolesterol ($p < 0.03$) og Apo B ($p < 0.05$). konsentrasjoner. Det var også signifikant økning av Apo A1 ($p < 0.04$), men man fant ingen signifikant endring i HDL-kolesterol og Lp(a) konsentrasjoner.

Studien konkluderer med at en kombinasjon av pravastatin og fiskeolje kan gi en reduksjon ikke bare av total-kolesterol og LDL-kolesterol, men også av triglyserider og Apo B konsentrasjoner, samt en økning i Apo A1 konsentrasjoner. Kombinasjonen av lavdose pravastatin og fiskeolje er i følge denne studien mer effektiv enn

behandling med pravastatin alene når det gjelder normalisering av hyperlipidemi hos nyretransplanterte pasienter, spesielt hos de som er resistente mot lipidsenkende dietter (4).

DISKUSJON

Omkring 60 % av nyretransplanterte pasienter har hyperlipidemi, hovedsaklig karakterisert av forhøyede nivåer av totalkolesterol og LDL kolesterol, mens HDL kolesterol og triglyserid konsentrasjonene er mer variable. Årsakene er multifaktorielle og inkluderer blant annet vekt, alder, lipidnivåer før transplantasjon, nyrefunksjon og medisiner. Vedvarende høye konsentrasjoner av kolesterol og triglyserider er sentrale risikofaktorer for utvikling av aterosklerose, og en stor andel av dødsfallene etter transplantasjon kan knyttes til kardiovaskulær sykdom. Kardio- og cerebrovaskulære okklusive episoder er signifikant mer vanlig hos transplanterte pasienter med hyperlipidemi, og det er derfor av største viktighet å forsøke å normalisere lipidnivåene. Kostholdet til disse pasientene er et viktig element for å oppnå dette målet, og gjeldende kostanbefalinger for nyretransplanterte pasienter er å begrense inntaket av kolesterol til 300 mg per dag, <30% av totale kalorier fra fett, og <10% av totale kalorier fra mettet fett (5).

Etter gjennomgang av studiene som har blitt gjort når det gjelder effekten av kostbehandling av transplanterte pasienter med hyperlipidemi, viser dataene varierende resultat. Noen studier viser en forbedring av lipidstatusen hos disse pasientene etter omlegging av kostholdet, men i enkelte av disse studiene er ikke denne forbedringen signifikant. I andre studier finner man ingen forbedring av lipidnivåene som følge av diett. Vi ser av studieresultatene at det å følge "the American Heart Association step 1" dietten eller lignende dietter har gitt forskjellige utslag i de ulike studiene. I studiet ledet av Linda Hines, fant man en signifikant reduksjon i både vekt, totalkolesterol og LDL kolesterol (5). D. Zaffari fant også en signifikant reduksjon i vekt, totalkolesterol og LDL kolesterol. Imidlertid fant han at den kolesterolsenkende effekten ikke er tilstrekkelig til å få alle pasientene ned på et ønsket kolesterolnivå, da bare 20.4 % nådde et nivå på <5.2 mmol/L (6). Steve Y. Shen fant en signifikant reduksjon i både totalkolesterol- og triglyserid-nivåene, og fant kostterapi effektiv i denne pasientgruppen (8). S. Tonstad fant bare et signifikant fall i triglycerid-nivåene, og konkluderte med at kostterapi ikke er effektivt (9). Robert A. Moore fant et signifikant fall i totalkolesterol, men siden dette sannsynligvis var et resultat av ikke-signifikante fall i LDL kolesterol, HDL kolesterol og triglyserider, ble dietten ansett som ikke effektiv (10). Andre studier viser så og si ingen forbedring hos disse pasientene etter diett. Dette gjelder studiene av henholdsvis B. Bastani (2) og S.M. Lal (7). Det ser imidlertid ut til at det er en sammenheng mellom vekt og reduksjon av lipidnivåene. Både Hines (5), Zaffari (6) og Shen (8) fant en signifikant reduksjon i både vekt og lipidnivå, mens Tonstad (9) fant at de pasientene som hadde BMI<26 kg/m² hadde en signifikant og større reduksjon i triglyseridnivået enn de pasientene som hadde BMI>26 kg/m². Lal (7) og Bastani (2) fant verken reduksjon i vekt eller lipidnivåer. Alle disse resultatene tyder på at det foreligger en sammenheng mellom vekt og lipidnivå hos disse pasientene.

Det kan være ulike årsaker til denne store forskjellen i resultatene i de ulike studiene. Gjennomgående for de fleste studiene er at de er små. Det er ofte svært få

pasienter med i hver studie, og i tillegg har flere av pasientene blitt ekskludert av ulike årsaker, som for eksempel på grunn av oppstart av lipid- eller vektreduserende medisiner, eller at de ikke har fulgt den foreskrevne dietten tilfredsstillende. Antall pasienter som fullførte de ulike studiene varierte mellom 6 og 123, hvorav 7/10 studier hadde mindre enn 30 pasienter, og av disse hadde 5 studier mindre enn 20 pasienter som fullførte. Av de 123 pasientene i studien til Bastiani var det bare 29 % som etterlevde kravet om et daglig inntak av kolesterol på <300 mg, så i praksis kan man redusere antall pasienter med 2/3 og ender da også her opp med et mye lavere antall pasienter. Dette gjør at det blir vanskeligere å kunne stole på resultatene i undersøkelsene. I tillegg er det vanskelig å måle hvorvidt pasientene følger den foreskrevne dietten eller ikke. Selv hos de pasientene som leverer kostholdsregistreringsskjemaene som avtalt, er det ikke sikkert at det registrerte inntaket stemmer helt overens med det reelle inntaket. Dette kan blant annet skyldes at pasienten glemmer å skrive opp alt, eller det kan være at inntaket ikke stemmer overens med den foreskrevne dietten og pasienten ikke vil at dette skal komme frem. Det har i flere av studiene blitt rapportert om dårlig etterlevelse i forhold til den foreskrevne dietten (2). Et annet element som kan medføre problemer når det gjelder tolkningen av resultatene i de ulike studiene og sammenligning av disse er at det er store variasjoner i hvor lang tid det er mellom transplantasjonstidspunkt og tidspunkt for oppstart av diett. I studiene varierer dette tidsrommet mellom 3-4 måneder (Bastiani, Shen) og opp til over 7 år (Tonstad) om man ser på gjennomsnittlig tid mellom transplantasjon og start av diett. Om man ser på studiene isolert finner man en enda større variasjon innad i hver enkelt studie, der for eksempel pasientene i studien til Tonstad har en spredning i tid fra 16 til 278 måneder. Enda en annen variabel er hvor lang tid pasientene har vært på de gitte diettene der periodene varierer fra 8 uker i de korteste studiene (Zaffari, Moore) til 18 måneder i den lengste studien (Salen).

Det er imidlertid klare holdepunkter for at et kosthold med begrenset inntak av fett, mettet fett og kolesterol er et viktig element både for å forebygge og behandle hyperlipidemi, og for å redusere forekomsten av overvekt hos transplanterte pasienter, og tilrettelegging av en fettfattig kost inngår i følge litteraturen som et fast element i oppfølgingen av denne pasientgruppen. Et studie gjort av Mandakini G. Patel tyder på at tidlig intensiv kostholdsrådgivning og oppfølging av nyretransplanterte pasienter er effektivt når det gjelder å redusere graden av vektøkning i det første året etter transplantasjon. Studien indikerer også viktigheten av å følge opp pasientene i en lengre periode enn 4 måneder for å kunne kontrollere vektøkningen (13).

De tre studiene av henholdsvis D. Grekas (4), Patricia Salen (11) og Adamasco Cupisti (12) representerer interessante tilnærminger til lipidproblematikken hos transplanterte. I forsøkene viste både fiskeolje, enumettet fett og soyaprotein seg som svært effektive når det gjaldt forbedring av lipidstatusen hos transplanterte pasienter. I studien gjennomført av Salen gikk pasientene på en middelhavsdiett der man ikke fant noen signifikant vektreduksjon, men likevel fikk man en signifikant reduksjon av totalkolesterol. Dette kan tyde på at det signifikant økte inntaket av enumettet fett i seg selv er nok til å redusere kolesterolnivået uavhengig av vekten (11). I studiene til Grekas og Adamasco har det ikke blitt tatt hensyn til vekt i det hele tatt, men resultatene tyder på at både en diett med soyaprotein og en diett med fiskeolje kan bidra til å redusere graden av hyperlipidemi hos transplanterte (4,12). Videre undersøkelser burde bli gjort for å kartlegge mer angående effekten av disse tre kostholdsfaktorene, og kanskje kunne det være interessant å kombinere flere av disse i en og samme studie. Om vektreduksjon alene kan bedre lipidstatusen hos transplanterte, samtidig som en kost bestående av enten en høy andel enumettet fett,

mer soyaproteiner eller fiskeolje bidrar til å redusere kolesterolet hos transplanterte selv uten at vektreduksjon er til stede, kan man tenke seg at en kombinasjon av vektreduksjon og en eller helst alle disse kostholdsintervensjonene kunne gi svært gode resultater i en studie.

REFERANSER:

- 1 Klaus Wenke: Management of Hyperlipidemia Associated with Heart Transplantation. *Drugs* 2004; 64 (10); 1053-1068.
- 2 Bastani B, Robinson S, Heisler T, Puntney G, Aridge D, Lindsey L, Solomon H, Garvin PJ: Post-transplant hyperlipidemia: Risk-factors and response to dietary modification and gemfibrozil therapy. *Clinical Transplantation*. 1995 Aug;9 (4):340-8.
- 3 AS Wierzbicki: The role of lipid lowering in transplantation. *IJCP (International Journal of Clinical Practice)* 1999 VOL 53 NO 1; 54-59.
- 4 D. Grekas, E. Kassimatis, A. Makedou, D. Bacharaki, G. Bamichas, A. Tourkantonis: Combined Treatment with Low-Dose Pravastatin and Fish Oil in Post-Renal Transplantation Dislipidemia. *Nephron* 2001; 88: 329-333.
- 5 Linda Hines: Can Low-Fat / Cholesterol Nutrition Counseling Improve Food Intake Habits and Hyperlipidemia of Renal Transplant Patients? *Journal of Renal Nutrition*, VOL 10, NO 1 (january), 2000: 30-35.
- 6 D. Zaffari, A. Losekann, A.F. Santos, W.C. Manfroi, A.E. Bittar, E. Keitel, V.B. Souza, M. Costa, V.C. Prates, L. Kroth, M.L.Braun: Effectiveness of Diet in Hyperlipidemia in Renal Transplant Patients. *Transplantation Proceedings*; 2004; 36; 889-890.
- 7 S.M. Lal, H.S. Trivedi, J.C. Van Stone, G. Ross Jr: Effects of dietary therapy on post renal transplant hyperlipidemia. A prospective study. *The International Journal of Artificial Organs* 1994, VOL 17, NO 9; 461-465.
- 8 Steve Y. Shen, Carolyn W. Lukens, Sheila V. Alongi, Roger E. Sfeir, J. Dagher, John H. Sadler: Patient profile and effect of dietary therapy on post-transplant hyperlipidemia. *Kidney International* 1983; VOL 24, Suppl. 16; 147-152.
- 9 S. Tonstad, H. Holdaas, C. Gørbitz, L. Ose: Is dietary intervention effective in post-transplant hyperlipidemia? *Nephrology Dialysis Transplantation* 1995; 10; 82-85.
- 10 Robert A. Moore, Michael F. Callahan, Marie Cody, Patricia L. Adams, Mary Litchford, Kim Buckner, Jonlyn Galloway: The effect of the American Heart Association Step 1 Diet on Hypercholesterolemia following renal transplantation. *Transplantation* 1990; VOL 49 (1); 60-62.
- 11 Patricia Salen, BSc, Michel de Lorgeril, MD, Pascale Boissonnat, MD, Isabelle Monjaud, BSc, Jeannine Guidollet, MD, Georges Dureau, MD, Serge Renaud, PhD: Effects of a French Mediterranean Diet on Heart Transplant Recipients with Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology* 1994; VOL 73; APRIL 15; 825-827.
- 12 Adamasco Cupisiti, MD, Claudia D'Alessandro, PhD, Lorenzo Ghiadoni, MD, Ester Morelli, MD, Vincenzo Panichi, MD, Giuliano Barsotti, MD: Effects of a Soy Protein Diet on Serum Lipids of Renal Transplant Patients. *Journal of Renal Nutrition*, VOL 14, NO 1 (January), 2004; 31-35.
- 13 Mandakini G. Patel: The Effect of Dietary Intervention on Weight Gains After Renal Transplantation. *Journal of Renal Nutrition*, Vol 8, No 3 (July), 1998:pp 137-141.

